

Malariatilfeller ved Oslo universitetssykehus 2006-2013

Andreas Wigmostad Bjerkhaug



Prosjektoppgave ved det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Vår 2015

Veileder: Frank Olav Pettersen, infeksjonslege og Phd,
overlege Infeksjonsmedisinsk avdeling, Ullevål, Oslo universitetssykehus.

Copyright Andreas Wigmostad Bjerkhaug

2014

Malariatilfeller ved Oslo Universitetssykehus 2006-2013

Andreas Wigmostad Bjerkhaug

<http://www.duo.uio.no>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

Abstract

Background: Malaria is a disease caused by protozoa in the *Plasmodium* family and causes over 627 000 deaths annually. Annually, between 28 to 71 travellers from Norway to malaria endemic areas were diagnosed with malaria in 2006-2013.

Objective: Preliminary reports from 2013 indicated an increase in the number of malaria cases diagnosed at the Department of Infectious Diseases, Ullevål, Oslo University Hospital (OUS) compared with previous years. The aim of this study was to investigate this possible increase in malaria cases and compare these numbers with data from previous years and reported cases to MSIS. Secondly, we wanted to investigate the need of introducing a PCR-based technique in the diagnostics of malaria at OUS.

Methods: Malaria cases in the period 2006 to 2013 were identified from the protocols at the laboratory of the Department of Infectious Diseases and the patients' journals.

Results: 162 malaria cases were diagnosed at the Department of Infectious diseases in the period 2006-2013. Thirty-seven cases were identified in 2013, which was higher than the average of 18 cases in the period 2006-2012 ($p < 0,001$). The typical malaria patient was a young man of African origin visiting his previous homeland where he was infected with *P. falciparum*.

Conclusion: The number of malaria cases in 2013 was higher than the average number per year in 2006-2012. It is possible that the introduction of PCR diagnostics, which have a higher sensitivity, would increase the diagnostic precision, especially in cases with a low parasitaemia or mixed infections.

Forord

Dette er en prosjektoppgave ved profesjonsstudiet i medisin ved Universitetet i Oslo.

Oppgaven tar for seg malariatilfeller diagnostisert ved Infeksjonsmedisinsk avdeling, Ullevål, Oslo Universitetssykehus i perioden 2006-2013.

Jeg ønsker å benytte anledningen til å rette en stor takk til Frank Olav Pettersen for hjelp til valg av oppgave og veiledning under arbeidet. Jeg ønsker også å takke Mette Sannes ved laboratoriet ved Infeksjonsmedisinsk avdeling, Ullevål for hjelp til å samle pasientdata.

Innholdsfortegnelse

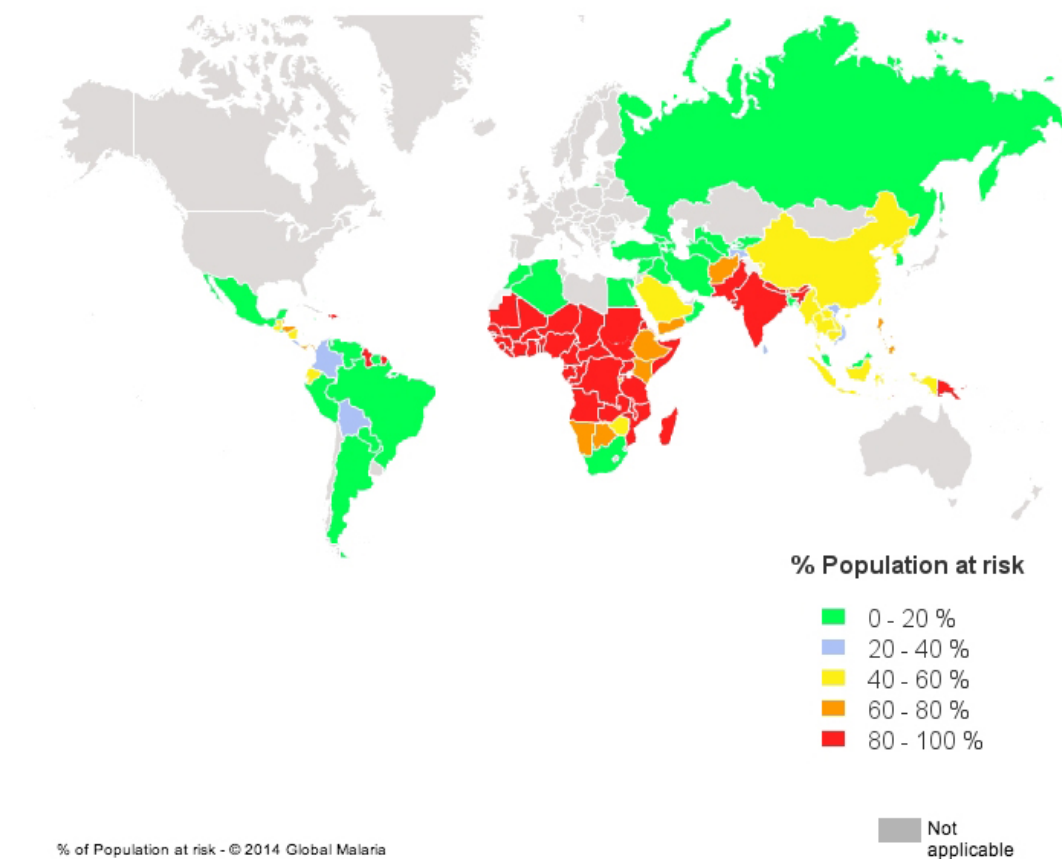
1	Innledning.....	1
1.1	Epidemiologi	1
1.2	Importmedisinsk problem i Norge.....	3
1.3	Patogenese.....	4
1.4	Symptomer og komplikasjoner	5
1.5	Diagnostikk	6
1.6	Behandling.....	8
1.7	Profylaktiske tiltak	9
1.8	Problemstilling.....	10
2	Metode	11
2.1	Data fra Infeksjonsmedisinsk avdeling, Ullevål, Oslo universitetssykehus	11
2.2	Data fra MSIS	11
2.3	Statistiske beregninger	11
3	Resultat.....	12
3.1	Demografi	12
3.2	Totalantall og diagnoser	13
3.3	Klinisk bilde	15
3.4	Reiseanamnestiske opplysninger.....	16
3.5	Profylakse	18
3.6	Innmelding til MSIS.....	19
4	Diskusjon	20
4.1	Diskusjon av resultater	20
4.2	Metodeutfordringer	24
5	Konklusjon	26
	Litteraturliste.....	27

1 Innledning

1.1 Epidemiologi

Malaria er en sykdom forårsaket av protozoer i *Plasmodium*-familien som overføres via myggstikk av *Anopheles*-mygg. Det finnes fem ulike *Plasmodium*-arter som kan smitte til mennesker: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* og *P. knowlesi* (1).

P. falciparum trenger en temperatur på over 20° C for å fullføre sin livssyklus i myggen. I tillegg trenger myggen tilgang til vann hvor den legger egg, og larvene vokser opp (2, 3). Av den grunn er sykdommen hovedsakelig utbredt i tropiske og subtropiske områder i Sør-Amerika, Afrika sør for Sahara, sørlige og østlige deler av Asia og deler av Oceania. På grunn av denne temperaturrestriksjonen vil det innenfor disse områdene være malariafrie områder i store høyder, i tørre områder og generelt i kalde perioder. *P. vivax* er generelt sett mer tolerant ovenfor lavere temperaturer, slik at denne kan være endemisk også i tempererte områder (2).



Figur 1. Andel populasjon i risikoområder (4).

Man deler tradisjonelt malariaendemiske områder inn i ulike grupper (5):

- *Holoendemisk*: Malariasmitte skjer gjennom hele året.
- *Hyperendemisk*: Enkelte perioder med tørke hvor det er lite eller ingen smitterisiko.
- *Mesoendemisk*: Sesongbasert smitterisiko.
- *Hypoendemisk*: Veldig intermitterende smitteoverføring.

I holoendemiske og hyperendemiske områder er mortaliteten høyest i de første to leveår. De som så overlever, får opparbeidet seg en delvis immunitet og man får en *stabil* malariasituasjon der de smittede har lite symptomer og få blir alvorlig syke. I de mesoendemiske og hypoendemiske områdene opparbeider ikke befolkningen samme immunitet, og man ser også mer og alvorligere sykdom hos voksne. Da har man en *ustabil* malariasituasjon (5).

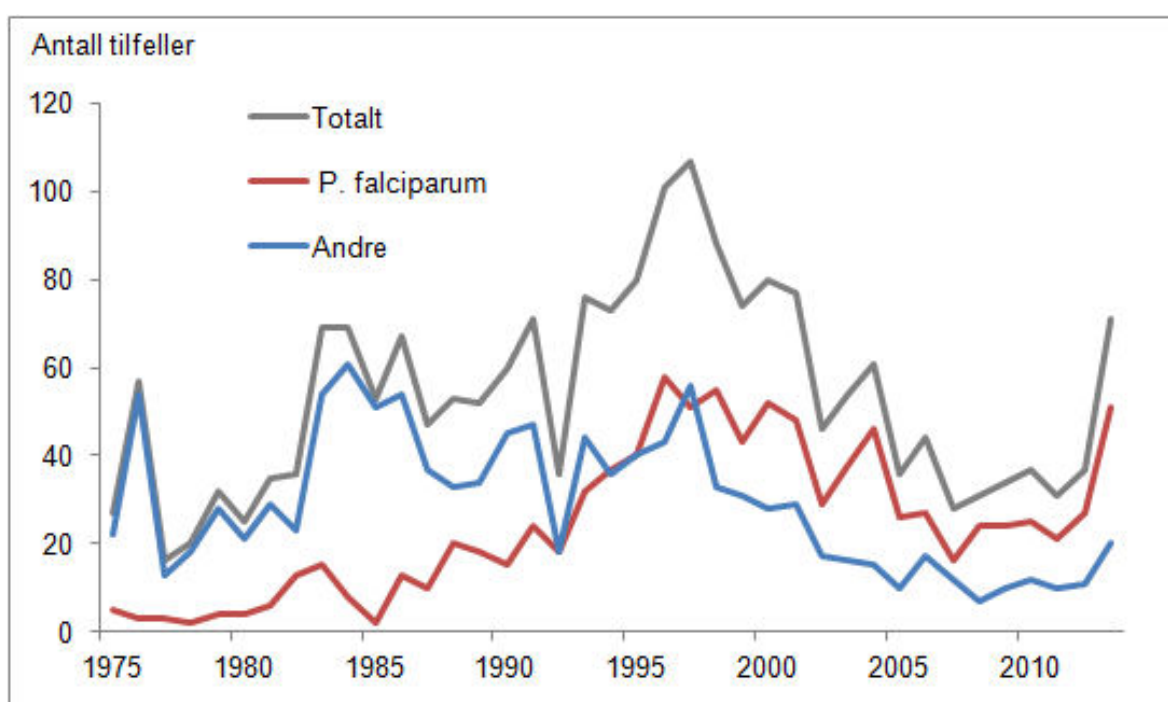
De ulike malariaartene har noe ulik utbredelse (1):

- *P. falciparum* er den dominerende arten i Afrika, Ny Guinea og Hispaniola.
- *P. vivax* er vanligst i Mellom- og Sør-Amerika, samt i vestlige områder av Stillehavet.
- *P. malariae* er uvanlig, men finnes i de fleste endemiske områder, spesielt Afrika sør for Sahara.
- *P. ovale* er sjelden og opptrer vanligst i Vest-Afrika.
- *P. knowlesi* har hovedsakelig blitt funnet i sørøstlige deler av Asia.

I 2013 ble det registrert malariatilfeller i 97 land med en samlet populasjon på ca. 3,4 milliarder mennesker. Av disse bor 1,2 milliarder i høyrisikoområder, hvor man har en insidens av sykdommen på mer enn 1 pr 1000 innbygger. I 2012 ble det estimert ca. 207 millioner tilfeller av malaria med ca. 627 000 dødsfall. Av disse var 482 000 barn under fem år (6).

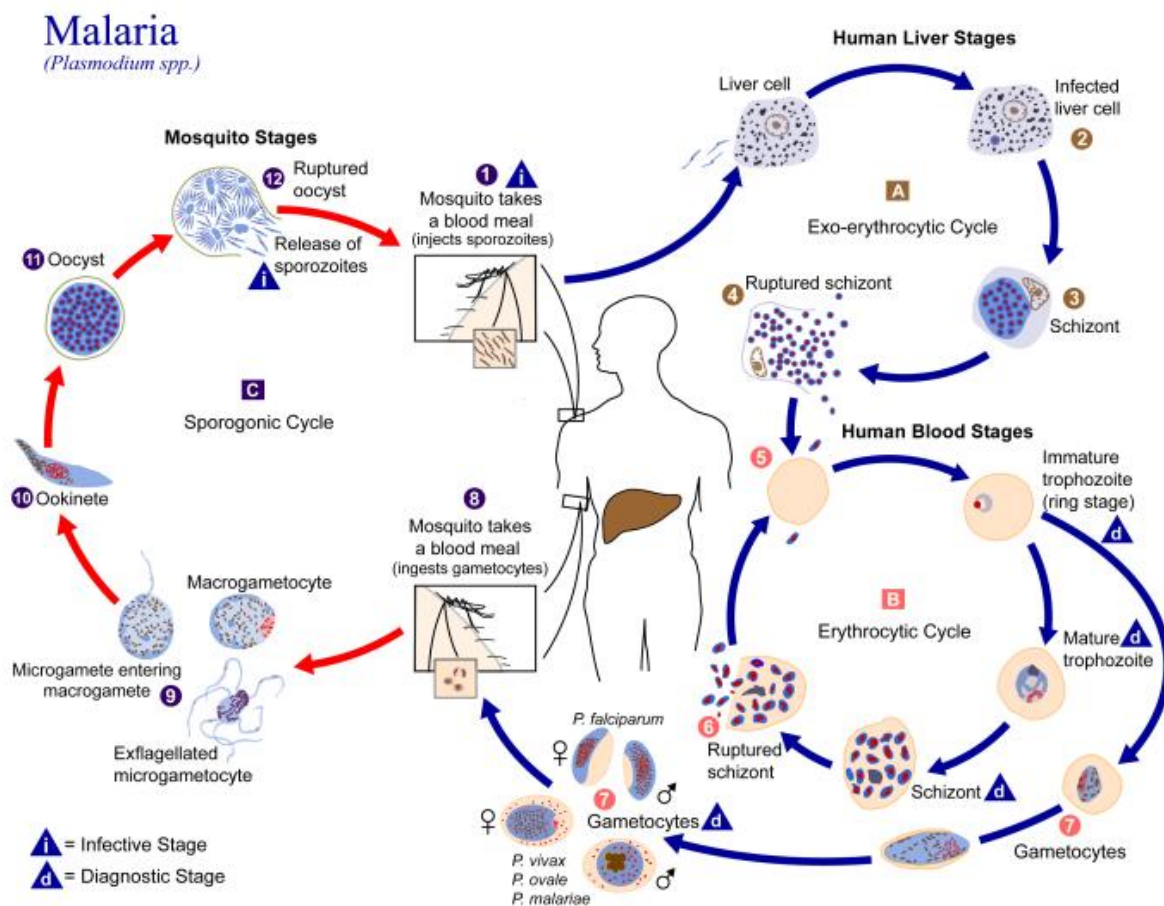
1.2 Importmedisinsk problem i Norge

Selv om det ikke har vært lokale utbrudd av malaria i Norge siden 1870, er det likevel en aktuell problemstilling. Malaria har vært nominativt meldingspliktig til MSIS siden 1975. I perioden 2006-2013 har antall tilfeller rapportert til MSIS variert fra 28 til 71 tilfeller pr år. *P. falciparum* er nå den dominerende arten, med *P. vivax* som nummer to. De aller fleste pasientene ble smittet i Afrika, og den hyppigste årsaken til reise var enten besøk til tidligere hjemland eller smitte før ankomst til Norge ved innvandring. Figur 2 viser antall tilfeller meldt til MSIS i perioden 1975-2013 og andelen *falciparum*- og *non-falciparum*-malaria (7).



Figur 2. Importerte tilfeller av malaria til Norge meldt MSIS (7).

1.3 Patogenese



Figur 3. Malariaparasittens livssyklus (8).

Malaria overføres ved stikk av mygg i *Anopheles*-familien. Ved et stikk overføres sporozoitter fra myggens saliva til blodbanen hos menneske. Disse finner veien til leveren, infiserer hepatocytter og formerer seg aseksuelt ("sporogony") til merozoitter. Hepatocytten kalles da en schizont. Når denne sprekker, vil merozoittene fraktes inn i blodbanen hvor de infiserer erythrocytter. Parasittene kan da sees i blodutstryk som ringformer og kalles trophozoitter. Inkubasjonstiden fra et infeksjøst stikk til man kan detektere ringformer varierer noe med *Plasmodium*-art, men ligger normalt mellom 7 og 30 dager. Trophozoittene vil så aseksuelt formere seg, og erythrocyten blir til en schizont. Etter 48-72 timer, avhengig av art, vil denne sprekke og slippe nye merozoitter ut i blodstrømmen, som igjen vil infisere nye erythrocytter. Det er på dette tidspunktet at kliniske symptomer oppstår (9).

Hos *P. vivax* og *P. ovale* kan malariaparasittene ligge i dvale som hypnozoitter i hepatocytter. Disse kan så aktiveres igjen måneder til år etter myggstikket. *P. falciparum* skiller seg fra de andre artene ved at den induserer dannelsen av reseptorer på erythrocyten som binder seg til

endotelceller i kapillærer. Dette gjør at man sjeldent ser schizonter i blodutstryk fra denne arten, samt at sykdommen kan få et mer alvorlig forløp (9).

Noen av trophozoittene omdannes til kjønnede former, såkalte gametocytter. Disse kan bli sugd opp av mygg som stikker den smittede, og deretter gjennomgå en seksuell formering i myggen og danne nye sporozoitte (9).

1.4 Symptomer og komplikasjoner

Malaria må alltid mistenkes hos pasienter med febersykdom som nylig har kommet fra et malariaendemisk område. Symptomene er ganske uspesifikke og inkluderer foruten feber, takykardi, takypné, sykdomsfølelse, hodepine, hoste, anoreksi, oppkast, abdominalsmerter, diaré, artralgi og myalgi. Ved undersøkelse kan man av og til finne mild anemi og trombocytopeni, mild ikterus og/eller palpabel milt. Feberen hos malariapasienter opptrer etter hvert syklisk, og lengden på syklusen varierer med plasmodiumart (10).

Alvorlig malaria er definert ved parasitemi over 5 % og/eller symptomer på organ dysfunksjon, dvs. endret bevissthet, epileptisk anfall, anstrengt respirasjon, metabolsk acidose, sirkulatorisk kollaps, lungeødem eller adult respiratory distress syndrome (ARDS), nyresvikt, klinisk ikterus, disseminert intravasal koagulasjon (DIC), alvorlig anemi eller hypoglykemi (11). Dette opptrer oftest ved infeksjon med *P. falciparum*, men kan også skje ved *P. vivax* og *P. knowlesi*. Som nevnt tidligere, vil erythrocytter infisert av *P. falciparum* feste seg til veggene i kapillærer. Man vet ikke riktig hvorfor dette gir alvorlig sykdom, men det er fremsatt hypoteser om at dette skyldes enten mekanisk blokkering eller økt permeabilitet i kapillærer. Ca. 1-2 % av falciparum-infeksjoner blir alvorlige (9), og blant disse ligger mortaliteten på rundt 10 % hos barn og 15 % hos voksne avhengig av grad av organ dysfunksjon. I Thailand er det dokumentert at infeksjoner med *P. falciparum* med en parasitemi på >4 % uten vital organ dysfunksjon har en mortalitet på ca. 3 % når pasientene er behandlet med artemesinin. Ved cerebral malaria ligger mortaliteten på 15-20 % hos ikke-immune voksne som behandles med kinin. Artemesinin reduserer dette med 20-30 %. Videre kan cerebral malaria hos gravide ha en mortalitet på hele 50 % (12).

Cerebral malaria er en encefalopati med nedsatt bevissthet, delir og/eller epileptisk anfall. Fokale nevrologiske utfall er sjeldne (10), men ca. 5-10 % vil i etterkant ha sekveler som

hemiparese, ataksi og/eller epilepsi. Alvorlig anemi er definert som et hemoglobinnivå under 5 g/dL. Metabolsk acidose kan opptre på grunn av økt laktatproduksjon som resultat av hypoksi, anemi, hypovolemi og epileptiske anfall. Hypoglykemi skyldes delvis økt glukoseforbruk av parasittene, men også en nedsatt hepatisk glukoneogenese (9).

Etter gjentatte falciparum-infeksjoner, kan man utvikle delvis immunitet, såkalt semi-immunitet. Dette gjør at disse personene kan ha en asymptomatisk parasitemi. De kan likevel utvikle anemi, samt at de kan smitte mygg som stikker dem, og dermed videreføre smitten. For å opprettholde immuniteten, er det nødvendig med gjentatte eksponeringen for smitte. Immuniteten vil gradvis forsvinne etter en noen år dersom man flytter til et ikke-endemisk område (9). Det finnes også arvelige hemoglobinopatier som har omtrent samme geografiske utbredelse som malaria. Det har vist seg at disse kan gi en betydelig beskyttelse mot malaria. Mest kjent er sigdcellehemoglobin (HbS) og thalassemiene, men også andre hemoglobinopatier som HbC, HbSC, HbE og HbF kan gi beskyttelse (13). Det har også vist seg at personer som mangler antigenet for Duffy-blodgruppe (Fy(a-b-)), er beskyttet mot *P. vivax* og *P. knowlesi*. Omtrent 70 % av alle i Vest-Afrika og nesten 100 % i Afrika sør for Sahara har Fy(a-b-) og er dermed genetisk beskyttet mot disse malariaartene (9, 14, 15).

1.5 Diagnostikk

Malaria er en potensielt dødelig sykdom som skal behandles. Dette krever en både rask og nøyaktig diagnostikk. Ved malariadiagnostikk ønsker man å få svar på om pasienten har malaria, og i tilfellet hvilken type og grad av parasitemi. Det finnes i dag hovedsakelig tre ulike metoder for diagnostikk av malaria: mikroskopi av blod, hurtigtester og molekylære metoder (16).

Mikroskopi er standardmetode for diagnostikk. Man benytter seg av to ulike Giemsa-fargede utstryk: tykk og tynn dråpe. I tykk dråpe blir erytrocyttene lysert og samlet i et lite område. Dette gjør det lettere å oppdage eventuelle parasitter. Man kan også estimere grad av parasitemi. I tynn dråpe blir erytrocyttene bevart og blodet strøket utover i et tynt lag. Dette benyttes for å diagnostisere hvilken type malaria det er snakk om, samt å gi et mer nøyaktig mål på parasitemi. Sensitiviteten til mikroskopi av tynn dråpe-preparater ligger på 4-20 parasitter/ μ L, men det blir ofte gjort feil ved lavgradig parasitemi (10-100 parasitter/ μ L). Sensitiviteten til tykk dråpe-preparater er høyere enn for tynn dråpe-preparater. Ulemper ved

mikroskopi er at det er en arbeidskrevende metode og er avhengig av mikroskopørens erfaring (16).

Det finnes også hurtigtester for deteksjon av malaria. Fordelen er at de gir raskt svar (15-20 min) og krever liten grad av opplæring. Ulempen er at de ikke gir noen informasjon om grad av parasitemi (16). I en meta-analyse omhandlende malariadiagnostikk hos gravide ble sensitiviteten for hurtigtester funnet til å være ca. 81 % mot 72 % for mikroskopi.

Spesifisiteten lå på henholdsvis 94 % og 98 % (17). Sensitiviteten til mikroskopi er helt avhengig av mikroskopørens erfaring, slik at den vil hos uerfarne leger kunne være lavere enn det som er fremvist her. Det finnes ulike typer hurtigtester på markedet, men de har det til felles at de detekterer malariaantigener. Tester for deteksjon av histidine-rich protein 2 (HRP2) er de mest sensitive for deteksjon av *P. falciparum*. Dette antigenet finnes kun hos *P. falciparum*, men har den ulempen at det kan finnes i blodet i opptil flere uker etter parasittene er borte. Disse testene er følgelig heller ikke spesielt anvendelige ved kronisk malaria, så nytten i endemiske områder er begrenset. Tester for deteksjon av Plasmodium laktat dehydrogenase (pLDH) er ikke fullt så sensitive, men har den fordelen at de kan skille mellom *P. falciparum* og *P. vivax*. Det finnes også tester for pLDH fra *P. ovale* og *P. malariae*, men disse er ikke kommersielt tilgjengelige. Tester for deteksjon av Plasmodium aldolase klarer ikke skille mellom ulike malariaarter og har omtrent samme sensitivitet som pLDH (16).

PCR-diagnostikk av malaria detekterer vanligvis RNA fra 18S ribosomal subenhet hos *Plasmodium*-artene, men man har også testet ut påvisning av mitokondrielt materiale.

Sensitiviteten er generelt sett høy. I en studie varierte den fra 87 % (referansetest på 18S) til 97 % (mitokondrielt materiale) ved testing på en parasitemi på 0,5 parasitter/ μ L. I en studie med 28 pasienter hadde den mitokondrielle testen en sensitivitet på 100 % (18). Metoden blir i dag hovedsakelig brukt innen forskning og epidemiologiske undersøkelser, men den har den fordelen at den kan detektere lavgradig parasitemi som ikke oppdages ved hjelp av mikroskopi eller hurtigtester. Metoden kan også benyttes for å undersøke for resistens mot ulike malariamidler (16). Ulempen med metoden er at den er tids- og kostnadskrevende, samt at det ved PCR-metodikk generelt er en risiko for kontaminering av prøvene (18).

Man har i de siste årene også testet ut loop-mediated isothermal amplification (LAMP) til bruk utenfor laboratorier. LAMP amplifiserer i likhet med PCR nukleinsyrer, men er mindre

tidkrevende og kan gjennomføres med enklere utstyr. I en studie ble sensitiviteten til LAMP målt til 90 %, mens mikroskopi hadde en sensitivitet på 51 %. I prøver med parasittetthet på ≥ 2 parasitter/ μL hadde LAMP en sensitivitet på 97,8 %. Det finnes i dag kommersielt tilgjengelig LAMP-kit for diagnostikk av *P. falciparum* (19).

1.6 Behandling

Det finnes mange ulike malariamidler på markedet. Her gis en kort oversikt over anbefalinger for medikamentell behandling av malaria i Norge.

Ved ikke-alvorlig falciparum-infeksjon kan man så lenge pasienten ikke kaster opp, benytte perorale midler. Man bør da velge et artemesinin-kombinasjonspreparat (ACT) pga. rask og god effekt, lite bivirkninger og liten sjanse for resistensutvikling. Man kan også benytte seg av proguanil-atovakvon eller meflokin, men virkningen er da ikke like rask. Man skal ikke benytte klorokin da *P. falciparum* stort sett er resistent mot dette (20).

Ved alvorlig falciparum-infeksjoner, eller hvis pasienten ikke klarer å ta perorale medikamenter pga. oppkast, gis normalt artemisinin intravenøst. Dette midlet har lite bivirkninger og gir raskt parasittdrap, da det virker både på ringformer og schizonter. Kinin intravenøst er et alternativ dersom artemisinin ikke er tilgjengelig. Dette må gis sakte pga. risiko for arytmi, og man må samtidig gi glukosebehandling pga. risiko for alvorlig hypoglykemi. Intravenøs behandling gis stort sett i 1-3 dager, så går man over til perorale midler. Ved parasitemi over 30 % eller over 10 % pluss organdysfunksjon kan man vurdere blodutskifting, men effekten er ikke dokumentert i randomiserte kontrollerte studier (20).

For infeksjoner med non-falciparum malaria, er standardbehandlingen klorokin. Dette må etterfølges med en kur med primakin ved infeksjoner med *P. vivax* eller *P. ovale* for å utrydde hypnozoittene i leveren. Her er det først viktig å undersøke at pasienten ikke har glukose-6-fosfat-dehydrogenase-mangel, da disse kan få hemolytisk anemi av primakin (20). Denne genetiske varianten er globalt utbredt, men er vanligst i subtropiske og tropiske områder i Afrika, samt hos personer med afrikansk opprinnelse i Amerika (21). *P. knowlesi*-infeksjoner kan bli alvorlige, og bør dermed behandles som falciparum-infeksjoner, men klorokin og kinin per oralt er effektivt i ikke-alvorlige tilfeller (20).

1.7 Profylaktiske tiltak

De fleste reisende som får malaria, blir smittet fordi de ikke benytter tilstrekkelig profylakse. Man har i prinsippet to typer profylakse: barriereprofylakse som hindrer myggstikk og kjemoprofylakse som angriper parasitten i kroppen (22).

I praksis bør alle reisende til malariaendemiske områder benytte seg av malariaprofylakse, men innvandrere på besøk til tidligere hjemland (pga. immunitet som har blitt redusert), gravide, ryggsekktureister og barn under fem år er særlig utsatt (23).

Anopheles-myggen biter hovedsakelig i skumringen om kvelden og på morgenen og om natten, så ideelt sett bør man da oppholde seg innendørs. Siden dette rådet neppe vil bli etterfulgt, anbefales tildekking av hud med klær, som eventuelt kan være impregnert med myggspray, om man skal oppholde seg utendørs. Naken hud bør beskyttes med myggmidler. Det er også lurt å benytte myggnett når man sover, og da helst nett impregnert med Permetrin. Hvis man har mulighet, er det også anbefalt å oppholde seg i myggtette rom om natten. Dette kan man få til ved å bruke myggnett på vinduer og dører og ikke ha lys på inne før rommet er tettet. Rom med klimaanlegg er normalt regnet som myggfrie (22, 23).

Medikamentell profylakse deles i to undertyper. Primærprofylakse er medikamenter som dreper parasittene før de infiserer erytrocytter, for eksempel atovakvon-proguanil. Suppresjonsprofylakse er medikamenter som hemmer formering av parasitter i erytrocyttene. Eksempler på dette er klorokin og meflokin. I tillegg er også doksisyklin et mulig alternativ for medikamentell malariaprofylakse (23). Når det gjelder valg av middel, må man ta hensyn til reisemål da de ulike malariaartene har ulik utbredelse. I tillegg er det lokale resistensforhold som man må ta hensyn til (22). Man må også ta hensyn til reisens lengde. De fleste midler har mest bivirkninger i starten, mens risikoen for smitte øker med lengden av oppholdet.

Gravide blir dobbelt så ofte stukket av malariainfisert mygg, og de får også oftere mer alvorlig sykdom. Gravide bør dermed frarådes å reise til høyendemiske malariaområder (23). Dersom de likevel må reise, anbefales klorokin som profylakse mot *P. vivax* og meflokin mot *P. falciparum* i andre og tredje trimester. I første trimester finnes det noe begrenset data rundt bruken av meflokin, men det anbefales likevel dersom de absolutt må reise (24). Det finnes

også studier som tyder på at meflokin er trygt i alle trimestere. Atovakvon-proguanil finnes det derimot for lite data om til å kunne anbefale til gravide (22).

1.8 Problemstilling

Oppgaven har en todelt problemstilling:

1. Foreløpige tall antydde at det var en økning i antall malariatilfeller ved Oslo Universitetssykehus i 2013. Det vil bli innhentet data om *Plasmodium*-art, demografiske og reiseanamnestiske opplysninger, deretter vil disse dataene bli sammenlignet med data fra tidligere år fra Oslo Universitetssykehus og data fra MSIS.
2. Målet med den epidemiologiske utredningen er å se på behovet for ny og rask PCR-diagnostikk i tillegg til tradisjonell mikroskopi og hurtigtesting. Mikrobiologisk og Infeksjonsmedisinsk avdelinger utreder muligheten for etablering av tilleggsdiagnostikk med PCR, noe som i dag har upraktisk lang svartid på seks uker.

2 Metode

2.1 Data fra Infeksjonsmedisinsk avdeling, Ullevål, Oslo universitetssykehus

De kliniske tilfellene fra Infeksjonsmedisinsk avdeling, Ullevål, Oslo universitetssykehus (OUS), i perioden fra midten av 2010 til 2013 ble identifisert ved å finne alle positive malariaprøver fra laboratorieprotokollene til laboratoriet til Infeksjonsmedisinsk avdeling på Ullevål. Fra perioden 2006 til midten av 2010 ble dataene hentet fra lister over alle tilfeller som ble meldt MSIS fra laboratoriet i denne perioden. Fra begge disse kildene ble det innhentet informasjon om fødselsår, kjønn, malariaart og eventuelle svar på hurtigtester. Videre ble det for hver pasient innhentet data om reiseanamnese, symptombylde, behandling og utvalgte blodprøvesvar fra journalsystemet.

Dataene ble så systematisert i Excel, hvor data for diagnose, aldersgruppe, reisemål og reiseårsak ble kategorisert i samme kategorier brukt i Smittevernbooka til Nasjonalt Folkehelseinstitutt (FHI) (7).

2.2 Data fra MSIS

Data for alle malariatilfeller meldt til MSIS fra Oslo i perioden 2006-2013 ble hentet direkte fra MSIS (25). Detaljert informasjon om fordeling innen malariaart, alder, reisedestinasjon og reiseårsak ble hentet fra Smittevernbooka til FHI (7).

2.3 Statistiske beregninger

Statistiske beregninger er i hovedsak gjort i IBM SPSS Statistics 22, med unntak av helt enkle beregninger som ble gjennomført i Microsoft Excel 2013 (Windows) og 2011 (Mac). Når det gjelder hypotesetesting, ble det for kjønnsfordeling antatt at kjønn er binomisk fordelt og undersøkt om andelen menn i vårt utvalg er større enn en antatt andel på 50 % i befolkningen. For å teste totalantallet av malariatilfeller i 2013 opp mot gjennomsnitt fra tidligere år, ble det benyttet Students *t*-fordeling. I alle tilfeller ble det valgt et signifikansnivå på $p < 0,05$.

3 Resultat

Fra laboratorieprotokollene ved Infeksjonsmedisinsk avdeling, Ullevål, Oslo universitetssykehus (OUS), ble det identifisert 167 unike malariatilfeller i perioden 2006-2013. Av disse ble fem ekskludert fra denne studien. Tre ble diagnostisert med henholdsvis denguefeber, influensa og rickettsiose i stedet for malaria. De to siste som ble ekskludert, hadde blitt diagnostisert og behandlet i utlandet og hadde etter nærmere undersøkelser aldri positiv malariaprøve ved OUS. Av de gjenværende 162 pasientene var det 31 som det ikke fantes data på i journalsystemet. Den viktigste årsaken til dette var at de ble behandlet på et annet sykehus, mens prøven deres ble undersøkt ved OUS. I tillegg var det begrenset informasjon om tre pasienter i journalsystemet. Alle disse pasientene vil dermed havne i kategorien "Ukjent" der data fra disse mangler.

3.1 Demografi

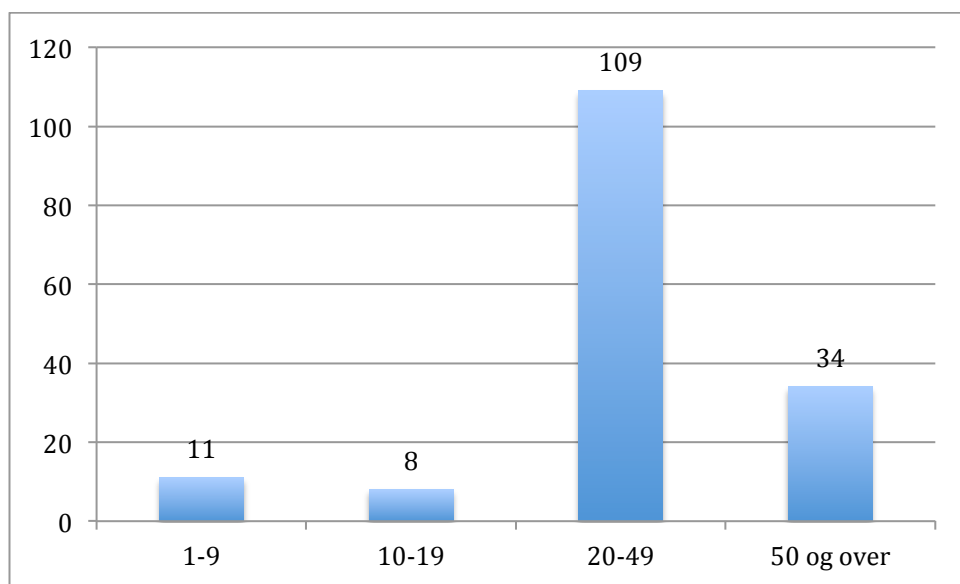
Tabell 1. Beskrivelse av malariapasienter diagnostisert ved Infeksjonsmedisinsk avdeling i perioden 2006-13.

		N = 162	p-verdi
Alder (år)	Gjennomsnitt	36,6	
	Median	35	
	Minimum - maksimum	1 - 78	
	25-75-persentilen	14,25 – 55,75	
	95 % konfidensintervall	(34, 39)	
Kjønn	Menn	107 (66 %)	< 0,001
	Kvinner	55 (34 %)	
Opprinnelsesland	Norge	38 (23,5 %)	
	Annet	86 (53 %)	
	Ikke oppgitt	38 (23,5 %)	

Demografisk fordeling for de 162 identifiserte pasientene med malaria i perioden 2006-2013 er vist i Tabell 1. Aldersfordelingen varierer fra 1 til 78 år, med et gjennomsnitt på ca. 37 år og en median på 35 år. Kjønnfordelingen viser at det var 107 menn og 55 kvinner som ble diagnostisert med malaria. Andelen menn på 66 % er statistisk signifikant større enn andel kvinner ($p < 0,001$).

Av dem som ble diagnostisert med malaria, hadde 38 pasienter (23,5 %) Norge som sitt opprinnelsesland. 86 pasienter (53 %) var født utenfor Norge. For 38 pasienter var det ikke journalført hvilket opprinnelsesland pasienten kom fra. Blant disse 38 gjenfant vi de 31 pasientene som manglet journaldata.

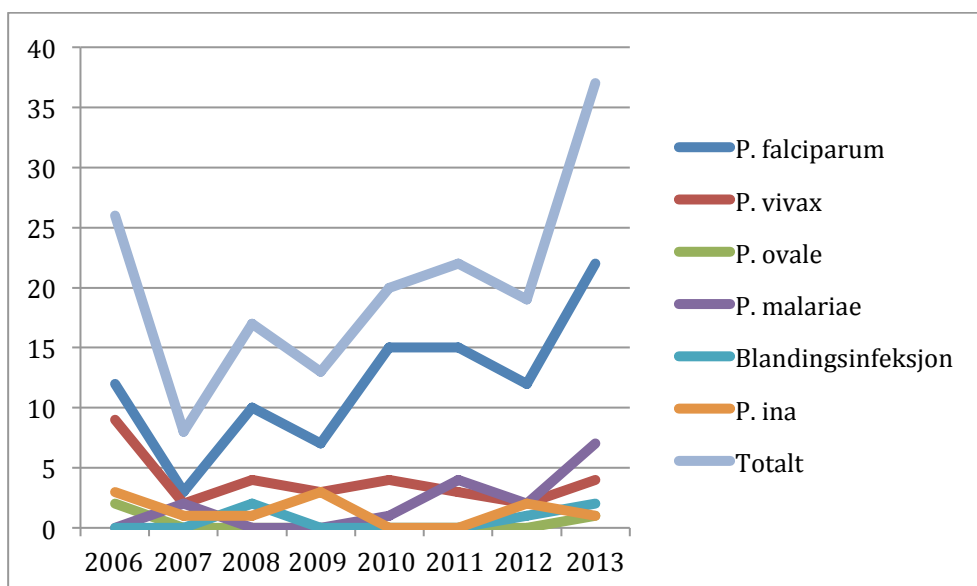
Figur 4 viser aldersfordeling i ulike grupper. Majoritet av de syke er voksne i aldersgruppen 20-49 år (95 % konfidensintervall (34, 39)). Kun 11 er under ni år, og kun åtte mellom 10 og 19 år. I gruppen 50 år og over var det 34 pasienter.



Figur 4. Aldersfordeling for alle malariatilfeller ved OUS 2006-2013.

3.2 Totalantall og diagnoser

Figur 5 viser det totale antall malariatilfeller diagnostisert ved OUS pr år i perioden 2006-2013. Fra kurven ser man at det etter et fall i tilfeller fra 2006 til 2007, ser ut til å stige sakte frem mot 2012. Fra 2012 til 2013 ser det ut til at antall øker mer enn tidligere.



Figur 5. Antall malariatilfeller fordelt på malariaart ved

Infeksjonsmedisinsk avdeling 2006-2013.

For å undersøke nærmere om antallet

malariatilfeller i 2013 er større enn tidligere, ble det sammenlignet med gjennomsnittet for de foregående årene.

Gjennomsnittet for perioden 2006-2012 var på ca. 18 pasienter pr år. Totalantall pr år virket å være normalfordelte etter undersøkelse med QQ-plot over

normalfordeling. Når tallene fra 2013 ble undersøkt mot gjennomsnittet for de foregående årene, fant vi at tallene fra 2013 var større enn tidligere års gjennomsnitt ($p < 0,001$). Tabell 2 oppsummerer funnene fra denne undersøkelsen.

Tabell 2. Sammenligning av antall fra 2013 med gjennomsnitt fra foregående år.

Gjennomsnitt 2006-2012	17,86
Standardavvik	5,93
Differanse fra 2013	-19,14
95%-konfidensintervall	[-24,63, -13,66]
p-verdi	< 0,001

Figur 5 viser i tillegg til totalantallet også fordeling pr. diagnose. Som man ser, er *P. falciparum* den klart mest dominerende arten. Kurven for *P. falciparum* følger totalantallene ganske nært, men det er en liten avstand mellom kurvene som utgjøres av summen av de andre diagnosene. Av de andre diagnosene har *P. vivax* vært den dominerende inntil 2011 hvor den har blitt tatt igjen av *P. malariae*. Både infeksjoner med *P. ovale* og blandingsinfeksjoner var sjeldne i perioden 2006-2013. Med unntak av årene 2010 og 2011

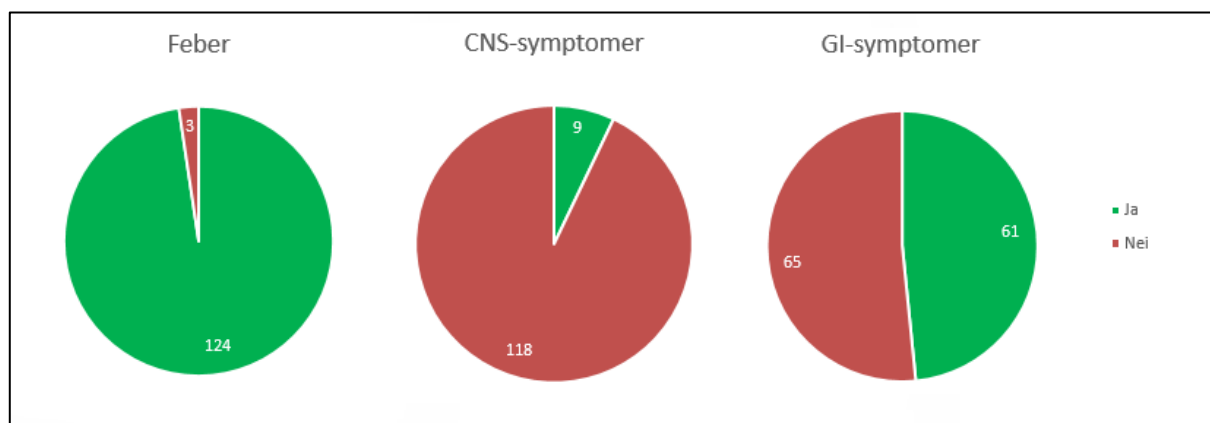
har det også vært et lite antall tilfeller hvor man ikke har klart å bestemme nøyaktig hvilken malariaart pasientene var infisert med.

Tabell 3 Bruk av hurtigtest for *P. falciparum* hos malariadiagnostiserte pasienter

2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
4 %	0 %	18 %	14 %	43 %	18 %	50 %	55 %

Tabell 3 viser andelen malariadiagnostiserte pasienter ved Infeksjonsmedisinsk avdeling som ble testet med hurtigtest for *P. falciparum*. Det kan se ut til at bruken av hurtigtester er økende. På grunn av noe upålitelig oppføring av bruk av hurtigtester og delvis manglende datagrunnlag fra før 2010, kan vi ikke gjøre noen beregninger på dette.

3.3 Klinisk bilde



Figur 6. Symptombilde hos pasientene med malaria ved Infeksjonsmedisinsk avdeling.

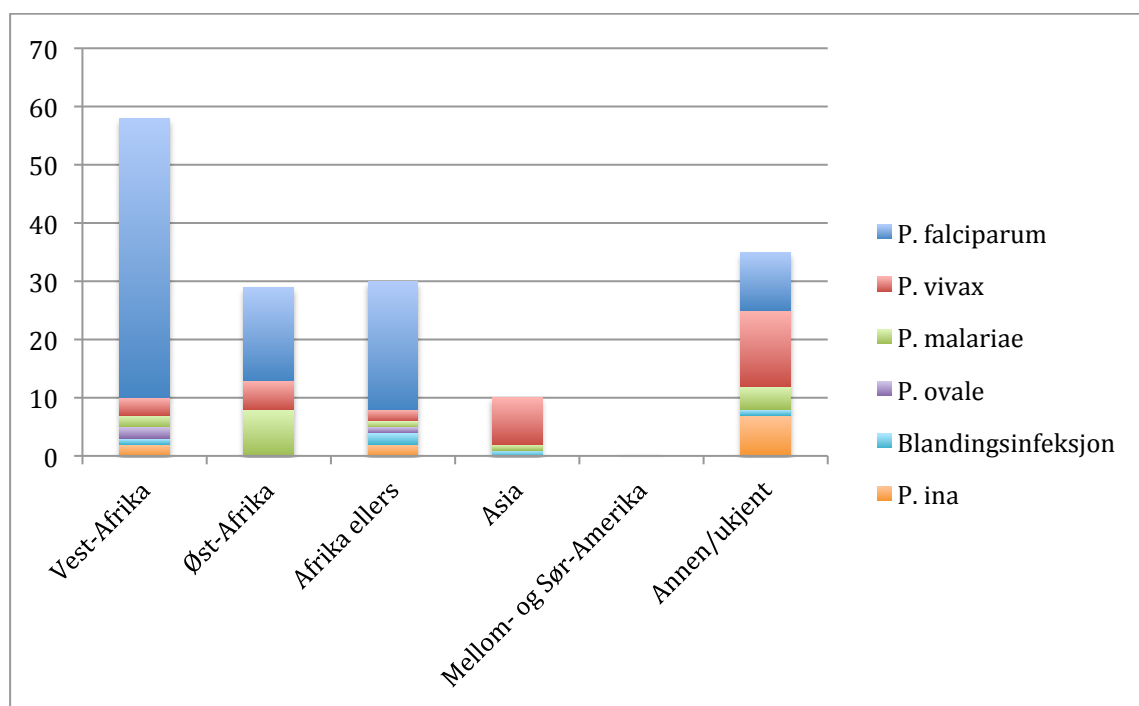
Det var totalt 35 pasienter hvor symptomer ikke var journalført. Herunder finner man også de 31 pasientene som ikke ble funnet igjen i journalsystemet. Figur 6 viser fordelingen av symptomer hos pasientene. For de 127 pasientene der dette var oppgitt, hadde hele 124 feber. Kun hos tre pasienter, hvor man hadde journaldata, var det ikke nevnt om de hadde feber eller ikke. Rundt halvparten av pasientene hadde gastrointestinale (GI) symptomer i form av kvalme, oppkast, løs avføring og/eller abdominalsmerter. I kun ni tilfeller var det angitt at pasienten hadde symptomer fra sentralnervesystemet (CNS).

Tabell 4. Årsak til alvorlig malaria.

Parasitemi > 5 %	10
Cerebral malaria	9
Ikterus	7
Lungeødem/respirasjonssvikt	7
Nyresvikt	4
DIC	3
Sirkulatorisk ustabil	3
Acidose	2
Mors	2

Totalt 30 pasienter hadde alvorlig malaria i henhold til WHO sin definisjon. Av disse var 25 diagnostisert med infeksjon av *P. falciparum*. *P. vivax*, *P. ovale* og *P. malariae* var representert med ett tilfelle hver, og det var også to blandingsinfeksjoner. Tabell 4 viser årsakene til at pasientenes sykdom ble klassifisert som alvorlig malaria. Disse summerer til mer enn 30 da én pasient kan oppfylle flere av disse kriteriene. Høy grad av parasitemi dominerte sammen med cerebral malaria, tett etterfulgt av ikterus og respirasjons-problematikk. To pasienter omkom.

3.4 Reiseanamnestiske opplysninger



Figur 7. Diagnoser fordelt på smittested for alle malariatilfeller ved

Infeksjonsmedisinsk avdeling 2006-2013¹.

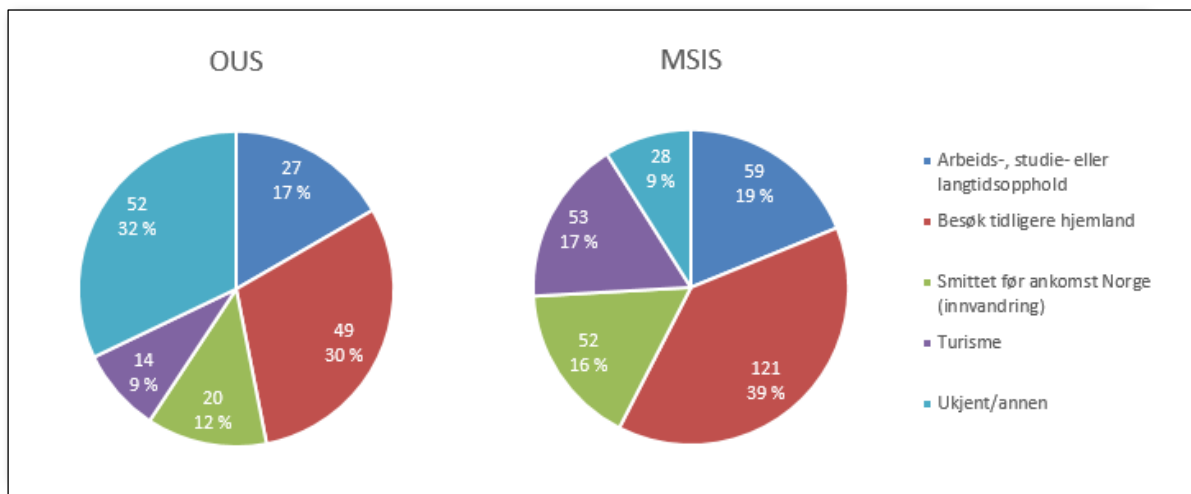
¹ Tilsvarende inndeling som brukt i Smittevernhandboka til Nasjonalt Folkehelseinstitutt: Vest-Afrika omfatter Benin, Burkina Faso, Elfenbenskysten, Gambia, Ghana, Guinea, Guinea-Bissau, Kapp Verde, Liberia, Mali, Mauritania, Niger, Nigeria, Senegal, Sierra Leone og Togo. Øst-Afrika omfatter Burundi, Djibouti, Eritrea, Etiopia, Kenya, Komorene, Madagaskar, Mauritius, Rwanda, Seychellene, Somalia, Tanzania og Uganda.

Figur 7 viser fordelingen av ulike diagnoser i henhold til smittested. Inndelingen i ulike grupper av smittested er den samme som brukes i Smittervernhandboka fra Folkehelseinstituttet (7). Totalt var det 35 pasienter med ukjent smittested. Dette inkluderer de 31 pasientene med manglende journaldata. Det var ingen som ble smittet i Mellom- eller Sør-Amerika. I Asia var det totalt 10 tilfeller, og her var *P. vivax* dominerende. Ingen ble smittet med *P. falciparum* i Asia.

Afrika generelt og Vest-Afrika spesielt var de dominerende smittestedene med henholdsvis 117 og 58 smittetilfeller. I alle områdene av Afrika var *P. falciparum* dominerende, spesielt i Vest-Afrika. Her var det totalt 48 tilfeller av *P. falciparum* som utgjorde ca. 83 % av de smittede i regionen. De andre artene var relativt jevnt fordelt, med unntak av Øst-Afrika hvor *P. malariae* var representert med åtte tilfeller (28 %), *P. vivax* med 5 tilfeller (17 %) og ingen tilfeller av *P. ovale*.

Fordelingen av årsak til reise er gjengitt i Figur 8 med både tall fra Infeksjonsmedisinsk avdeling og MSIS (fra hele Norge). I Smittervernhandboka (7) har man skilt mellom arbeidsopphold (av lengre karakter) og forretningsreiser. Det var ofte ikke så tydelig angitt i pasientjournalene, slik at disse kategoriene har her blitt slått sammen. Videre har alle pasienter som kommer fra et land, og som reiser til dette landet eller et nærliggende land, blitt kategorisert under "Besøk tidligere hjemland". Kategorien "Smittet før ankomst Norge (innvandring)" inkluderer i tillegg til innvandring også pasienter som ble smittet i sitt hjemland, og som har reist til Norge i forbindelse med arbeid, studier eller lignende.

Som man kan se av Figur 8, er andelen av ukjent reiseårsak betydelig høyere fra Infeksjonsmedisinsk avdeling (52 tilfeller, 32 %) enn fra MSIS (28 tilfeller, 9 %). Ser man bort i fra dette, ser den prosentvise fordelingen relativ lik ut. Besøk til tidligere hjemland er den klart vanligste årsaken til reise.



Figur 8. Reiseårsak for smittede fra Infeksjonsmedisinsk avdeling, OUS, og MSIS.

3.5 Profylakse

Tabell 5. Bruk av profylakse.

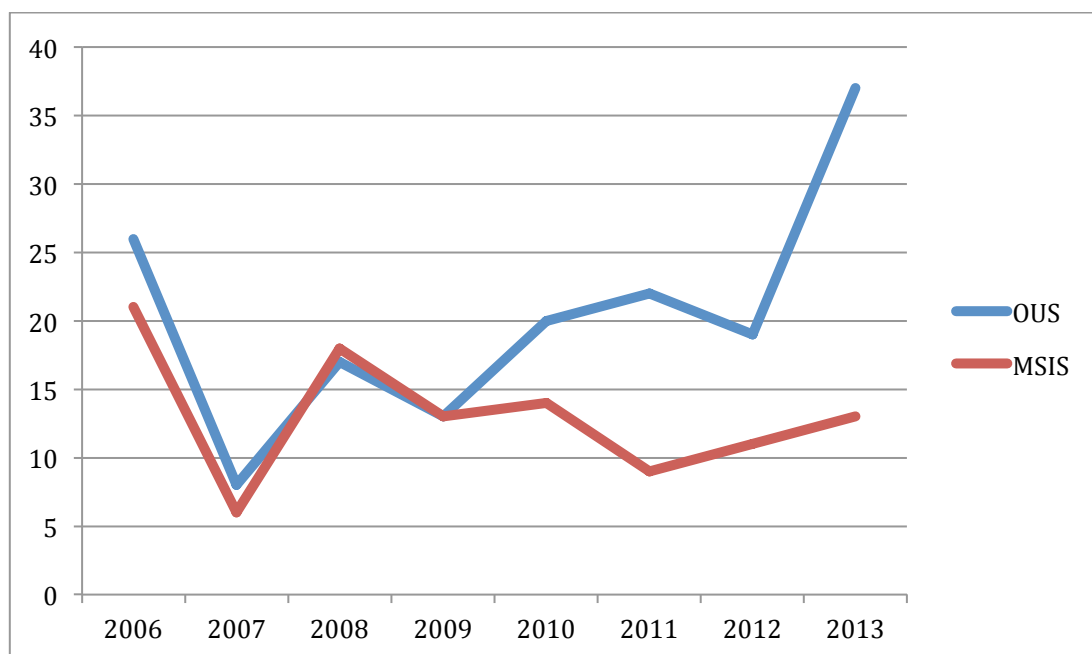
	Barriereprofylakse	Kjemoprofylakse
Ja	5 (3,8 %)	18 (13,7 %)
Nei	1 (0,8 %)	62 (47,3 %)
Delvis	N/A	13 (9,9 %)
Ikke oppgitt	125 (95,4 %)	38 (29,0 %)

Når det gjelder bruk av profylakse, var det ofte ikke journalført. Her har vi sett bort i fra de 31 pasientene hvor vi ikke hadde noen journaldata. Spesielt journalføring av barriereprofylakse var mangelfull da det i 125 av 131 tilfeller ikke stod noe om dette i journalen. I 38 tilfeller forelå det ikke opplysninger om bruk av kjemoprofylakse. 18 av pasientene hadde brukt kjemoprofylakse, mens 62 ikke hadde brukt dette. 13 pasienter oppga at de hadde brukt det, men ikke under hele oppholdet.

Alle de 18 pasientene som ble smittet med malaria på tross av bruk av kjemoprofylakse, ble smittet i Afrika, jevnt fordelt mellom Vest-Afrika, Øst-Afrika og resten av Afrika. Seks av pasientene brukte atovakvon-proguanil kombinasjonspreparat, fem benyttet meflokin, to brukte artemether-lumefantrine kombinasjonspreparat, én benyttet klorokin og én benyttet sulfadoxine-pyrimethamine kombinasjonspreparat. I tillegg benyttet tre pasienter seg av preparater av ukjent merke kjøpt lokalt i Afrika.

3.6 Innmelding til MSIS

Figur 9 viser totalt antall malariatilfeller fra OUS mot totaltallene meldt til MSIS fra Oslo i perioden 2006-2013. Som man kan se, er kurvene relativt sammenfallende i perioden 2006-2009. Fra og med 2010, ser det ut til å være betydelig flere malariatilfeller ved Infeksjonsmedisinsk avdeling enn det som ble meldt inn til MSIS fra Oslo generelt.



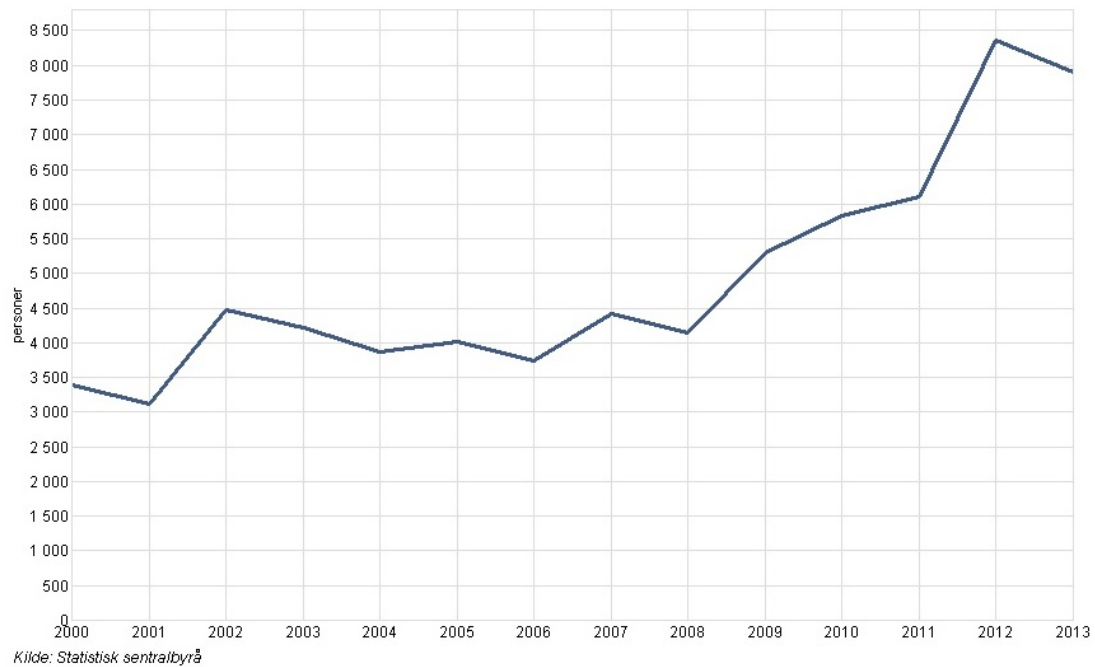
Figur 9. Totalt antall malariatiller ved Infeksjonsmedisinsk avdeling, Ullevål, OUS og meldt MSIS for Oslo i perioden 2006-2013.

4 Diskusjon

4.1 Diskusjon av resultater

I våre data var den typiske malariapasienten ved Infeksjonsmedisinsk avdeling, Ullevål, OUS, en ung voksen mann (20-49 år) med utenlandsk opprinnelse. Videre ble de aller fleste smittet i Afrika sør for Sahara med *P. falciparum*. Selv om journalføring av årsak til reise var noe mangelfull, var "Besøk tidligere hjemland" den vanligste årsaken. Alt dette sammenfaller med dataene fra Nasjonalt Folkehelseinstitutt (FHI) og MSIS for hele Norge i samme perioden (7, 25). Personer som kommer fra et malariaendemisk land, har en økt risiko for å bli smittet med malaria ved besøk til tidligere hjemland. Dette skjer antageligvis fordi deres immunitet har blitt svekket eller forsvunnet, samtidig som de ikke er vant til å tenke på at de trenger malariaprofylakse når de er i sitt tidligere hjemland (22). En annen mulig årsak til at denne gruppen ikke benytter nødvendig malariaprofylakse kan være at de har en anstrengt økonomi. Malarone for eksempel er relativt dyrt med en utsalgspris på kr 349 for 12 tabletter (26).

Det var statistisk signifikant flere malariatilfeller ved Infeksjonsmedisinsk avdeling i 2013 enn ellers i perioden 2006-2012. For øvrig viste malariatilfellene fra 2013 det samme mønsteret som tidligere år med tanke på diagnose, smittested, aldersfordeling og reiseårsak. Ut ifra disse dataene alene kan vi ikke gi noen god forklaring til hvorfor man ser et økt antall malariatilfeller i 2013. Figur 10 viser antall innvandrere til Norge fra Afrika i perioden 2000 til 2013 (27). Antallet innvandrere fra Afrika har doblet seg fra 2008 til 2012. Dermed kan en mulig forklaring på det økte antallet i 2013 være at det stadig har blitt flere personer fra Afrika som bor i Norge, og som har ervervet seg muligheten til å reise tilbake på besøk til sine tidligere hjemland.



Figur 10. Innvandring til Norge fra Afrika (27).

Noe av forklaringen på at mange reisende fra Norge blir syke med malaria, kan finnes i manglende bruk av profylakse. Andelen av de smittede i 2013 som ikke benyttet seg av malariaprofylakse (46 %), var likevel på omtrent samme nivå som for foregående år. I følge våre resultater var det totalt nesten 50 % som ikke benyttet seg av kjemoprofylakse (varierende fra 29 % til 75 % for de ulike årene). Videre var det også nesten 30 % av pasientene hvor det ikke var journalført om det ble brukt kjemoprofylakse eller ikke. Når det gjelder barriereprofylakse, var dette ikke journalført i 95 % av tilfellene. Hvorvidt dette bare skyldes manglende journalføring eller at det ikke var etterspurt, er uvisst.

Det var også 18 pasienter som hadde brukt kjemoprofylakse, men som likevel ble syke. Alle disse hadde reist til Afrika sør for Sahara, og ifølge FHI anbefales atovakvon-proguanil, meflokin eller doksisyklin som kjemoprofylakse for reisende til dette området (28). Elleve av disse pasientene som ble syke, hadde brukt et av de anbefalte midlene. Mulige årsaker til at disse pasientene likevel ble smittet med malaria kan være at de ikke har benyttet profylaksemidlene som anbefalt, fått for dårlig informasjon om hvordan disse skal brukes eller at det var lokale resistensforhold mot akkurat disse midlene. Av de gjenværende hadde to valgt artemether-lumefantrine, én brukte klorokin og én sulfadoxine-pyrimethamine. Dette er ikke i samsvar med anbefalingene fra FHI eller andre internasjonale retningslinjer (WHO) (24, 28).

Når det gjelder innmelding av malariatilfeller til MSIS, var dataene relativt godt sammenfallende frem til 2010. Etter dette var det klart flere malariatilfeller ved Infeksjonsmedisinsk avdeling enn det var meldt inn til MSIS fra Oslo. Disse tallene vil nødvendigvis aldri bli helt like. Dette skyldes delvis fordi andre sykehus i Oslo-området diagnostiserer malaria hos pasienter fra Oslo. Akershus Universitetssykehus overtok ansvaret for pasientene fra bydelene Stovner og Grorud i 2004, og overtok også bydelen Alna i 2011. I tillegg blir også prøver fra noen pasienter som er innlagt på andre sykehus innen Helse Sør-Øst, diagnostisert ved Infeksjonsmedisinsk avdeling, Ullevål, OUS. Likevel viser dataene en trend som sammenfaller med endring i rutinen rundt innmelding til MSIS ved Infeksjonsmedisinsk avdeling. Frem til ca. midten av 2010 ble alle tilfeller rapportert inn til MSIS direkte fra laboratoriet i tillegg til fra behandlende lege. Etter dette ble det behandlende leges ansvar alene å sørge for innrapportering. Fra og med 2014 har laboratoriet på nytt begynt å rapportere malariatilfeller til MSIS i tillegg til legemeldingene.

Det viktigste ved diagnostikk av malaria er å skille mellom *falciparum*- og *non-falciparum*-malaria, da *P. falciparum* kan gi et mer alvorlig sykdomsbilde og er potensielt dødelig (9). Dersom man har en pasient med *non-falciparum*-malaria, er det også viktig å finne ut hvilken art det er snakk om. Dette fordi infeksjoner med *P. vivax* og *P. ovale* må behandles med primakin i tillegg for å hindre tilbakefall (20).

Det var i våre resultater noen pasienter hvor man ikke klarte å bestemme malariaart. Her kunne en PCR-diagnostikk hjelpet til slik at disse fikk korrekt species-diagnose. Uten å teste mot en gullstandard er det umulig for oss å si noe om kvaliteten på artsbestemmelsen i de rapporterte malariatilfellene. Som tidligere nevnt vil kvaliteten på mikroskopidiagnostikk av malaria være avhengig av mikroskopørens erfaring. Ved Infeksjonsmedisinsk avdeling blir som regel hver prøve mikroskopert av minst to personer, noe som øker sannsynligheten for å bestemme korrekt malariaart. Dette er ikke alltid mulig på mindre steder. I løpet av perioden 2006-2013 kan det se ut som bruken av hurtigtester har økt ved Infeksjonsmedisinsk avdeling, men vi kan ikke si dette med absolutt sikkerhet da det er noe upålitelig oppføring av dette og noe manglende data fra før 2010. Hvis det faktisk stemmer at bruken av hurtigtester har økt, kan dette ha økt den diagnostiske treffsikkerheten. Ifølge overlege Mogens Jensenius ble det i 2013 én gang benyttet PCR for å bestemme malariaart ved Infeksjonsmedisinsk avdeling. Prøven ble sendt til Haukeland sykehus i Bergen. Diagnosen ble endret fra *P.*

knowlesi til *P. ovale* som resultat av denne testen. En meta-analyse av malariadiagnostikk hos gravide fant at mikroskopi, hurtigtester og PCR hadde en sensitivitet på henholdsvis 72 %, 81 % og 94 %. Spesifisitet for de samme testene lå på 98 %, 94 % og 77 % (17). Det er grunn til å tro fra disse tallene at bruk av PCR-diagnostikk i tillegg til mikroskopi og hurtigtester ytterligere ville kunne øke treffsikkerheten.

I denne studien ble det identifisert en pasient som i slutten av 2010 ble diagnostisert og behandlet for infeksjon med *P. malariae*. Han ble på nytt innlagt i januar 2011, denne gangen med en infeksjon med *P. vivax*. Dette tyder på at pasienten i utgangspunktet enten ble feildiagnostisert med *P. malaria* istedenfor *P. vivax*, eller at han hadde en blandingsinfeksjon. Pasienten hadde ikke reist til et malariaendemisk område etter første sykehusopphold, så ny smitte var ikke et alternativ. Hadde denne pasienten blitt korrekt diagnostisert fra starten av, kunne tilbakefallet ha vært unngått.

Dataene fra MSIS og FHI viser at blant malariatilfeller diagnostisert i Norge er *P. falciparum* den dominerende arten med *P. vivax* på andreplass. Spesifikt for tilfellene i 2013 var det 15 tilfeller av *P. vivax* og fire tilfeller av *P. malariae* (7). Ved Infeksjonsmedisinsk avdeling ble det diagnostisert fire tilfeller av *P. vivax* og syv tilfeller av *P. malariae* i 2013. Vi skulle gjerne ha bekreftet disse funnene med PCR-basert diagnostikk for å se om de faktisk er reelle, eller om de er et resultat av feildiagnostikk.

Det er mulig at vi også hadde flere tilfeller av blandingsinfeksjoner som ikke ble oppdaget gjennom tradisjonell diagnostikk, men som ville blitt korrekt diagnostisert via PCR. I 2014 har man startet med å benytte hurtigtesten Care Start™ som kan detektere både *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* og *P. malaria* ved Infeksjonsmedisinsk avdeling. Dette bør også kunne hjelpe til med å fange opp blandingsinfeksjoner, men sensitiviteten for *P. vivax*, *P. ovale* og *P. malaria* har blitt målt til så lite som henholdsvis 77,6 % (90,2 % ved økt grad av parasitemi), 18,4 % og 30,4 % for denne testen. For *P. falciparum* ligger sensitiviteten på 88,8 % - 99,3 % avhengig av grad av parasitemi (29). Tidligere hurtigtester som kunne påvise de fire vanligste artene, har blitt forkastet pga. lav sensitivitet. Man har frem til introduksjonen av den ovennevnte testen, brukt en hurtigtest som kun påviser *P. falciparum*. PCR-diagnostikk ville antageligvis gi en økt grad av sensitivitet ved deteksjon av *non-falciparum*-malaria og bidra til bedre diagnostikk av blandingsinfeksjoner.

Et siste punkt man også bør ta med i betraktningen, er pasienter som har malaria med så lav grad av parasitemi at man med tradisjonell diagnostikk ikke ser parasittene. Vi har ikke undersøkt om de diagnostiserte pasientene hadde negative prøvesvar for malaria før de fikk sin malariadiagnose. Disse ville i så tilfelle antageligvis raskere få en korrekt diagnose ved hjelp av PCR. Det er også mulig at man blant de negative malariaprøvene som ikke har blitt inkludert i denne studien, også finnes reelle malariatilfeller som kunne vært oppdaget ved hjelp av PCR.

Ulempen med PCR er at den har store krav til renhet på laboratoriet da selv minimale mengder med forurensing kan gi falske positive svar. Videre er det nødvendig å kjenne nukleotidsekvensen man er ute etter for å designe de nødvendige primere (30). PCR krever også en god infrastruktur, god kunnskap hos personalet og er kostbart, noe som gjør den mindre egnet til bruk i utviklingsland (16). Det finnes i dag kommersielt tilgjengelige pakker for nukleinsyreamplifikasjon for diagnostikk av malaria som egner seg for bruk utenfor laboratorier, men disse er inntil videre mer kostbare enn standard mikroskopi og hurtigtester (19).

4.2 Metodeutfordringer

Av de 162 malariapasientene som ble diagnostisert ved Infeksjonsmedisinsk avdeling i perioden 2006-2013, var det 31 hvor det manglet journaldata i vårt system. For å komplementere våre data, skulle vi gjerne hatt tilsvarende data for disse pasientene. Likevel har vi fullstendige data fra ca. 80 % av alle pasientene. Hvorvidt de manglende dataene kunne endret på våre konklusjoner er uvisst. Av andre mulige feilkilder, er det mulig at noen av våre pasienter har blitt feildiagnostisert med tanke på malariaart. Her kunne en tilleggsdiagnostikk med PCR avdekket dette. Vi så også noen positive prøver som ved nærmere undersøkelser viste seg å være falske positive. Hvorvidt det finnes noen flere falske positive vites ikke, men det kan selvsagt forekomme. Det er også mulig at det kan ha vært falske negative prøvesvar i laboratorieprotokollene. Mest sannsynlig ville disse pasientene returnert til sykehuset på et senere tidspunkt med vedvarende sykdom, siden disse da ikke ville fått behandling mot malaria. Videre er det også muligheter for at laboratorieloggen kan ha blitt feilført for enkelte pasienter.

Fra våre resultater var det relativt få tilfeller hvor det var helt klart at pasientene hadde fått feil diagnose eller ikke fått endelig diagnose på species-nivå. Dette gjør at våre data ikke entydig kan si at et tillegg av PCR-basert diagnostikk er helt nødvendig. Likevel kan vi ikke si noe om kvaliteten på diagnostikken som har vært utført ved hjelp av mikroskopi i disse årene uten å teste dette mot en gullstandard, så PCR vil i det minste kunne benyttes som en kontroll av funnene fra mikroskopi. Vi vil anbefale at PCR-diagnostikk benyttes i tillegg til mikroskopi og hurtigtester for å kontrollere treffsikkerheten til disse, spesielt ved mistanke om *non-falciparum*-malaria.

Ved den statistiske sammenligningen av totalantallet av diagnostiserte malariatilfeller for 2013 med gjennomsnittet for tidligere år, hadde vi data tilgjengelig for syv tidligere år. Med så få tilgjengelige data ($n=7$), kan man risikere å ikke oppdage en reell forskjell om denne er liten. Vi fant likevel fant vi en forskjell med $p<0,001$. Dette skyldes at antall tilfeller i 2013 (37) var nesten dobbelt så stort som gjennomsnittet for de tidligere årene (ca. 18). Det ga et en differanse på ca. -19 og et 95%-konfidensintervall på ca. [-25, -14]. Dette konfidensintervallet for differansen er langt unna null, noe som igjen underbygger at funnet virkelig er statistisk signifikant, men det er relativt bredt pga. de relativt få årene gjennomsnittet er regnet fra. Når det gjelder de resterende statistiske undersøkelsene, hadde vi et stort antall pasienter å hente data fra ($n=162$).

5 Konklusjon

Foreløpige tall antydde at det var en økning i antall malariatilfeller ved Infeksjonsmedisinsk avdeling, Ullevål, Oslo Universitetssykehus (OUS) i 2013. Vi har i denne oppgaven samlet inn data for alle malariatilfeller ved Infeksjonsmedisinsk avdeling for perioden 2006-2013, og vi fant statistisk signifikant flere malariatilfeller i 2013 enn i de foregående årene. Den typiske malariapasienten ved Infeksjonsmedisinsk avdeling var en ung mann (20-49 år) med afrikansk opprinnelse som reiste tilbake til tidligere hjemland. Da vi sammenlignet tallene med innrapporterte malariatilfeller til MSIS fra Oslo, så vi at rapporteringen fra 2010-2013 var mangelfull.

Selv om vi i denne studien hadde relativt få pasienter hvor en ikke klarte å bestemme malariaart, er det for oss umulig å si noe om de diagnostiserte tilfellene var korrekt på species-nivå eller ei. Med tanke på forskjellen i sensitivitet på tradisjonell diagnostikk og PCR, er det mulig at man ved hjelp av PCR-diagnostikk ville få større trygghet i at korrekt diagnose ble stilt. Helt konkret oppdaget vi ett tilfelle hvor en pasient hadde en blandingsinfeksjon som ikke ble oppdaget, eller var feildiagnostisert, og som da fikk en unødvendig sykehusinnleggelse på grunn av dette. Dette kunne mest sannsynlig vært unngått med PCR-diagnostikk. I tillegg ble en pasient feildiagnostisert med *P. knowlesi*, noe som ble rettet opp til *P. ovale* ved hjelp av PCR.

Vi foreslår at man bør følge utviklingen med malariatilfeller også fremover for å se om det økte antallet i 2013 var et engangstilfelle eller en del av en ny trend. Det er også tydelig at man har et behov for økt forebygging innen gruppen unge menn som reiser tilbake til tidligere hjemland. Videre bør man også sammenligne tallene fra Infeksjonsmedisinsk avdeling med tall fra MSIS for å undersøke om endring i rutinen for innmelding har gitt resultater.

Litteraturliste

1. Breman JG, Daily J, Baron EL. Epidemiology, prevention, and control of malaria in endemic areas. UpToDate, 2014.
<http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-prevention-and-control-of-malaria-in-endemic-areas> (18. juni 2014).
2. Where Malaria Occurs. Centers of Disease Control and Prevention.
<http://www.cdc.gov/malaria/about/distribution.html> (18. juni 2014).
3. Anopheles Mosquitoes. Centers of Disease Control and Prevention.
<http://www.cdc.gov/malaria/about/biology/mosquitoes/> (2. august 2014).
4. Global Malaria Mapper. <http://worldmalaria-report.org> (18. juni 2014).
5. Shiff C. Malaria Epidemiology. Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, 2006. <http://ocw.jhsph.edu/courses/Malariology/PDFs/lecture3.pdf> (19. august 2014).
6. Factsheet on the World Malaria Report 2013. World Health Organization.
http://www.who.int/malaria/media/world_malaria_report_2013/en/ (18. juni 2014).
7. Malaria. Folkehelseinstituttet. Smittevernhandboka.
<http://www.fhi.no/artikler/?id=82817> (18. juni 2014).
8. Public Health Image Library. Centers for Disease Control and Prevention.
<http://phil.cdc.gov/phil/home.asp> (18. juni 2014).
9. David B, David L. Malaria. I: Nick B, Geoff G, red. Lecture Notes - Tropical Medicine. West Sussex: Wiley Blackwell, 2014.
10. Breman JG, Daily J, Baron EL. Clinical manifestations of malaria. UpToDate.
<http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-malaria> (25. juni 2014).
11. Taylor TE, Daily J, Baron EL. Treatment of severe falciparum malaria. UpToDate.
<http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-severe-falciparum-malaria> (25. juni 2014).
12. White NJ. Malaria. I: Farrar J, red. Manson's Tropical Diseases. 23rd ed. utg. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders, 2014.
13. Roberts DJ, Schrier SL, Daily J et al. Protection against malaria in the hemoglobinopathies. UpToDate.
<http://www.uptodate.com/contents/protection-against-malaria-in-the-hemoglobinopathies> (27. juni 2014).
14. Kleinman S, Silvergleid AJ, Tirnauer JS. A primer of red blood cell antigens and antibodies. UpToDate. <http://www.uptodate.com/contents/a-primer-of-red-blood-cell-antigens-and-antibodies> (19. august 2014).
15. Roberts DJ, Schrier SL, Daily J et al. Protection against malaria by abnormalities in red cell surface antigens and cytoskeletal proteins. UpToDate.
<http://www.uptodate.com/contents/protection-against-malaria-by-abnormalities-in-red-cell-surface-antigens-and-cytoskeletal-proteins> (19. august 2014).
16. Hopkins H, Daily J, Baron EL. Diagnosis of malaria. UpToDate.
<http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-malaria> (1. juli 2014).
17. Kattenberg JH, Ochodo EA, Boer KR et al. Systematic review and meta-analysis: rapid diagnostic tests versus placental histology, microscopy and PCR for malaria in pregnant women. Malar J 2011; 10: 321.

18. Haanshuus CG, Mohn SC, Mørch K et al. A novel, single-amplification PCR targeting mitochondrial genome highly sensitive and specific in diagnosing malaria among returned travellers in Bergen, Norway. *Malar J* 2013; 12: 26.
19. Hopkins H, Gonzalez IJ, Polley SD et al. Highly sensitive detection of malaria parasitemia in a malaria-endemic setting: performance of a new loop-mediated isothermal amplification kit in a remote clinic in Uganda. *J Infect Dis* 2013; 208: 645-52.
20. Mørch K, Myrvang B. Medikamentell behandling av malaria i Norge. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2012; 132: 664-7.
21. Glader B, Schrier SL, Raby BA et al. Genetics and pathophysiology of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. UpToDate. <http://www.uptodate.com/contents/genetics-and-pathophysiology-of-glucose-6-phosphate-dehydrogenase-deficiency> (2. august 2014).
22. Arguin PM, Keystone JS, Daily J et al. Prevention of malaria infection in travelers. UpToDate. <http://www.uptodate.com/contents/prevention-of-malaria-infection-in-travelers> (30. juni 2014).
23. Forebygging av malaria hos reisende. Smittevern 19. Oslo: Nasjonalt folkehelseinstitutt, 2009.
24. Malaria. International travel and health: World Health Organization, 2012.
25. MSIS. <http://www.msis.no> (11. august 2014).
26. Malarone. Felleskatalogen. <http://felleskatalogen.no/medisin/malarone-malarone-junior-glaxosmithkline-561205> (9. november 2014).
27. Statistikkbanken. Statistisk Sentralbyrå. <https://http://www.ssb.no/statistikkbanken> (18. september 2014).
28. Afrika. Profylakse i ulike land. Malariaveilederen. Nasjonalt Folkehelseinstitutt. <http://www.fhi.no/artikler/?id=108570> (29. august 2014).
29. Maltha J, Gillet P, Bottieau E et al. Evaluation of a rapid diagnostic test (CareStart Malaria HRP-2/pLDH (Pf/pan) Combo Test) for the diagnosis of malaria in a reference setting. *Malar J* 2010; 9: 171.
30. Raby BA, Slavotinek A, Tirnauer JS. Tools for genetics and genomics: Polymerase chain reaction. UpToDate. <http://www.uptodate.com/contents/tools-for-genetics-and-genomics-polymerase-chain-reaction> (4. oktober 2014).